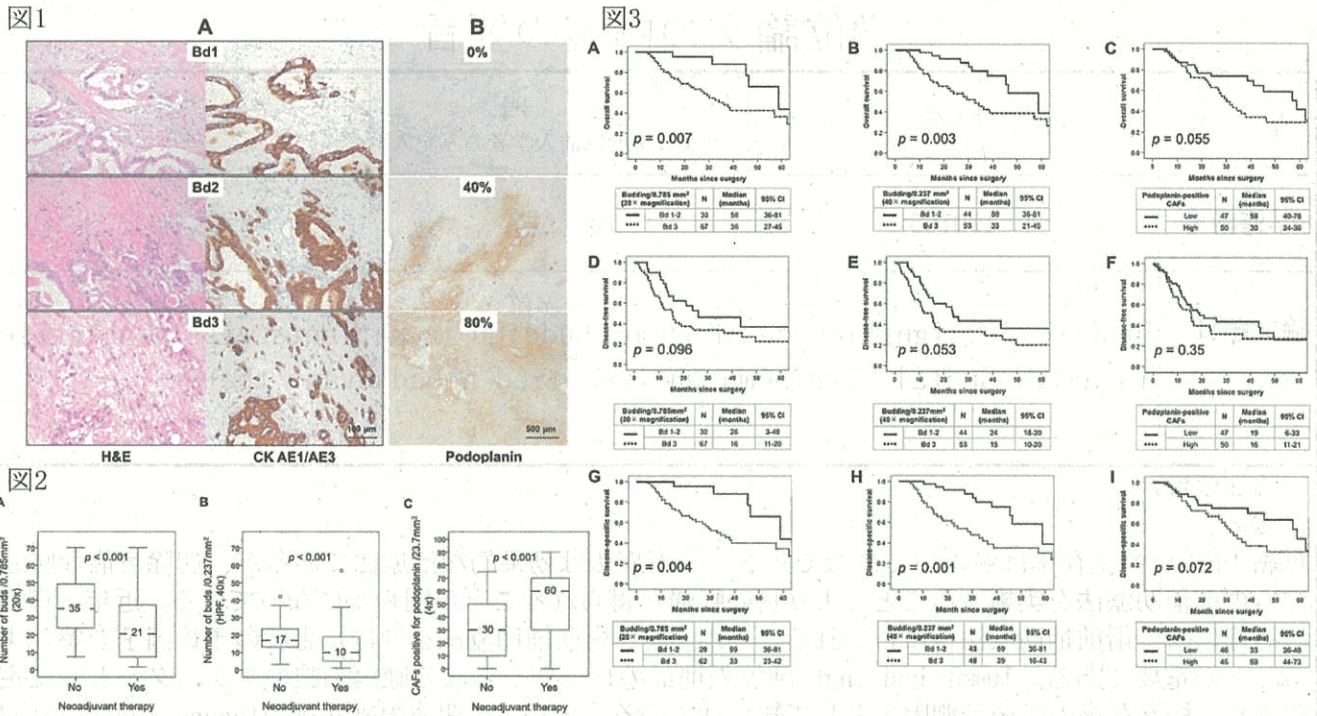


学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	19D705	氏名	伊吹 英美
論文題目	Prognostic significance of tumor budding in patients with pancreatic invasive ductal carcinoma who received neoadjuvant therapy		
(論文要旨)			
<p>1. 緒言</p> <p>膵癌の5年相対生存率は癌の中で最低である。手術療法は効果的な治療法であるが、切除可能な膵癌にも術前補助療法を実施することでより良い転帰が得られることが明らかになっている。近年、膵癌の病理診断は術前補助療法後に行われることが多く、術前補助療法を受けた患者の予後因子を特定することが重要である。Tumor buddingは腫瘍先進部の1~4個からなる腫瘍細胞のクラスターとして定義され、様々な癌の予後予測因子として知られている。また、癌関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblasts : CAFs)のpodoplaninの発現も、様々な癌の予後予測因子として報告されている。いずれも、術前補助療法後の患者を対象とした検討はほとんど行われていない。本研究では、術前補助療法後に切除された膵癌のTumor buddingとCAFのpodoplaninの発現と予後との関連を検討した。</p> <p>2. 方法</p> <p>2000年-2018年に香川大学で膵切除術を受けた症例のうち、臨床情報や病理所見が不十分な症例、術前治療により腫瘍が全て消失した症例、浸潤性膵管癌以外の症例を除外し、149例(術前補助療法あり:97例, 術前補助療法なし:52例)を検討した。</p> <p>Tumor buddingは、対物4倍で腫瘍先進部を含む代表的なスライド1枚を選択し、tumor buddingのhot spotを対物10倍で同定し、CK AE1/AE3陽性細胞1~4個からなるクラスターの数を計測することで判定した。計測に際し、〈hot spot法〉:対物20倍でhot spot1か所(0.785mm²)、〈3HPFs法〉:対物40倍でhot spot中の3か所の平均(0.237mm²)の2つの方法を用い、Bd1(0~4個)、Bd2(5~9個)、Bd3(10個以上)に分類した(図1A)。CAFのpodoplaninの発現は、対物4倍でhot spot1か所を同定し、染色割合(%)を算出することにより判定した(図1B)。Podoplanin陽性CAFの割合は、中央値で低発現と高発現に分類した。</p> <p>3. 結果</p> <p>Hot spot法では、術前補助療法ありの群はなしの群に比べてtumor buddingが有意に少なかった(p<0.001, 図2A)。3HPFs法でも、術前補助療法ありの群はなしの群に比べてtumor buddingが有意に少なかった(p<0.001, 図2B)。Podoplanin陽性CAFの割合は、術前補助療法ありの群はなしの群に比べて有意に高かった(p<0.001, 図2C)。</p> <p>術前補助療法ありの群において、hot spot法ではBd3の群はBd1-2の群に比べてOS(p=0.007, 図3A)とDSS(p=0.004, 図3G)が有意に低かった。Bd3の群はBd1-2の群に比べてDFSが低下する傾向があったが、統計学的に有意ではなかった(p=0.096, 図3D)。3HPFs法でもBd3の群はBd1-2の群に比べてOS(p=0.003, 図3B)とDSS(p=0.001, 図3H)が有意に低かった。Bd3の群はBd1-2の群に比べてDFSが低下する傾向があったが、統計学的に有意ではなかった(p=0.053, 図3E)。いずれの方法でも、Bd1の群とBd2の群の間でOSおよびDSSに統計学的な有意差は無かった。podoplanin陽性CAFはOS(p=0.055, 図3C)およびDSS(p=0.072, 図3I)の低下と関連する傾向があったが、統計学的な有意差は無かった。Podoplanin陽性CAFとDFSの間には関連性は無かった(p=0.35, 図3F)。</p>			

DSSの多変量解析では、hot spot法で計測したtumor buddingとDSS低下との関連が明らかになったが、統計学的に有意では無かった(HR: 2.43, p=0.071)。しかし、3HPFs法で計測したTumor buddingは、DSS低下の独立した予後因子であった(HR: 2.41, p=0.022)。



4. 考察

術前補助療法後の膀胱癌において、tumor buddingは独立した予後予測因子であることが分かった。術前補助療法により癌細胞が変性した場合、hot spot法では1か所のみを選択することにより観察者間の不一致が問題となるため、3HPFs法の方が信頼性と再現性が高いと考える。また、術前補助療法後の場合、免疫組織化学のCK AE1/AE3を行うことで癌細胞の同定が容易となり、計測時間が短縮されると考える。本研究では、術前補助療法ありの群はなしの群よりもpodoplanin陽性CAFの割合が有意に高かった。しかし、podoplanin陽性CAFは術前補助療法ありの群のOSとDSSの悪化と関連する傾向があったが統計学的に有意では無く、podoplanin陽性CAFが独立した予後不良予後因子となるという既報と多少異なる結果であった。このことから、CAFの性質が術前補助療法により変化した可能性や、術前補助療法なしの場合と比較し、診断から手術までの期間が長いことによりCAFの密度が上昇した可能性が考えられた。

掲載誌名	Heliyon			第10巻, 第1号
(公表予定) 掲載年月	2024年 1月	出版社(等)名	Elsevier	
Peer Review	(有) . 無			

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。